Lane Medical Library

[Aus der medicinischen Klinik zu Jena.]

# Der therapeutische Wert der Digitalis purpurea und ihrer Präparate.

Inaugural-Dissertation
der medicinischen Fakultät zu Jena
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
**Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe**
vorgelegt
von

**Paul Viett,**
approb. Arzt.

Jena
Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn.
1896.

Genehmigt von der medicinischen Fakultät der Universität Jena auf Antrag des Herrn Hofrat Prof. Stintzing.

Jena, den 21. Dezember 1896.

Prof. Dr. **Riedel,**
d. Z. Dekan.

Ein hervorragendes und unentbehrliches Mittel der materia medica ist digitalis purpurea L. Den Alten scheint die digitalis nicht bekannt gewesen zu sein; die erste Nachricht über den Fingerhut finden wir in der Schrift von Leonhartus Fuchsius [1]) „de historia stirpium“ aus dem Jahre 1542. Derselbe schreibt über digitalis:

„quod appellatione tum graeca tum latina herba haec hodie destituta sit nulla alia de causa factum existimamus quàm quod veteribus incognita fuerit. Nos pulchritudine eius illecti, *ἀνώνομον* esse diutius non sumus passi. Appellavimus autem Digitalem, alludentes ad Germanicam nomenclaturam „Fingerhût“, sic enim Germani hanc stirpem nominant, à florum similitudine, quae digitale pulchrè referunt ac exprimunt.

Impense amara est herba perinde atque Gentiana, ut hoc nomine calidam et siccam esse evidentissimum sit.“

Ebenso ungenau sind die Angaben über digitalis ein Jahrhundert später.

Tabernaemontanus [2]) schreibt in seinem Kräuterbuch über den Fingerhut:

„wozu diese Kräuter sonderlich zu gebrauchen seyen, finde ich nicht bei den Authoren allein das Leonhar-

dus Fuchsius schreibet. Disses von wegen seiner Bitterkeit eine Art habe zu reinigen, fortzutreiben, zu eröffnen und zu zertheilen. Derowegen könne es gebrauchet werden zu den verstandenen Monatszeiten der Weiber, desgleichen auch zu den Gebrechen der Brust, den groben Schleim darinnen zu zertheilen, dünn zu machen und auszutreiben. Endlich vermeldet er, dass diss Kraut gleiche Krafft und Wirkung habe wie die Wurtzel Enzian. Es ist auch ein herrlich Wundkraut."

Ein anderer, Laevinus Fischer[3]), giebt noch eine interessante Nachricht über die Verwendung des Fingerhuts: „die Blumen, damit gegurgelt, heilet die Entzündung des Halses."

W. Withering[4]), der als Arzt in Birmingham am Ende des vorigen Jahrhunderts lebte, gebührt das Verdienst, die digitalis purpurea dem Arzneischatz einverleibt zu haben. Einst wurde ihm ein Pulver zur Begutachtung vorgelegt, welches eine „weise Frau" als Geheimmittel öfter gegen Wassersucht mit gutem Erfolg angewandt hatte. Als Hauptbestandteil erkannte er sofort die digitalis und stellte nun seinerseits Versuche mit derselben am Krankenbette an. Seine Erfahrungen, die er in einem Zeitraum von 10 Jahren sammelte, legte er in seinem Buche „An Account of the Foxglove" nieder und fasste das Resultat seiner Beobachtungen dahin zusammen:

„dass der Fingerhut in allen Arten der Wassersucht ein Mittel ist, das der Erwartung entspricht nur in der eingeschlossenen oder sog. Sackwassersucht nicht.

Dass der Fingerhut auch eine gewisse Kraft auf das Herz zu wirken und seine Bewegungen in solchem

Grade zu hemmen besitze, als man noch von keinem anderen Mittel bemerkt hat; diese Eigenschaft des Fingerhutes kann auch zu anderen heilsamen Absichten angewendet werden."

Withering wandte die digitalis also rein symptomatisch gegen Hydrops jeglicher Art an, ohne eine Ahnung von dessen physiologischer Wirkung auf das Herz zu besitzen.

Es wurden und werden auch noch heute so umfassende Studien über die Digitalis gemacht, dass dieselbe wohl jetzt zu einem der bestgekannten Heilmittel gehört.

Die physiologischen Untersuchungen [5]) ergaben, dass die Digitalis ein bedeutendes Herzgift sei, dass sie — kurz zusammengefasst — kräftigere Kontraktionen des Herzens auslöse, die Pulsfrequenz herabsetze, eine Vermehrung des arteriellen Druckes bewirke und infolgedessen eine ausgiebige Diurese herbeiführe. Es konnte nicht ausbleiben, dass die Erwartungen, die man auf die therapeutische Wirksamkeit der Digitalis setzte, zu hoch gespannte waren, indem man glaubte, in ihr ein Mittel gefunden zu haben, welches bei den mannigfachsten Affektionen untrügliche Dienste leiste. Nur ein kleines Feld ist jetzt für die Digitalis übrig geblieben; aber auf diesem Gebiete ist sie — so kann man wohl sagen — unumschränkte Alleinherrscherin: bei allen Krankheiten des Herzens — ausgenommen bei hochgradiger Degeneration des Herzmuskels, wo die Therapie ohnmächtig ist — wirkt die Digitalis geradezu spezifisch, vor allem bei den nicht compensierten Klappenfehlern.

Aber so vorzügliche Erfolge auch die Digitalis aufzuweisen hat, so sind die störenden Nebenerscheinungen

und Nachteile bei der Anwendung derselben nicht unbedeutend.

1) Es ist vorgekommen, dass Infuse, die in vorschriftsmässiger Weise vom Arzt dosiert waren, Vergiftungen herbeigeführt haben. In solchen Fällen sind Bakterien, vor allem bacillus gelatinogenes [6]) und Schimmelpilze, die eine Zersetzung der Bestandteile des Infuses herbeiführen, verantwortlich zu machen. Wenn ferner die Digitalisblätter schlecht konserviert werden [7]) oder dieselben bereits vor dem Trocknen verschimmelt sind, so können sich schon vorher giftige Spaltungsprodukte bilden, und die aus solchen Blättern hergestellte Medizin wirkt dann giftig, auch wenn sie sonst in üblicher Weise steril hergestellt ist.

Dieser Nachteil, den das Infus eventuell haben kann, wird am besten gleich an dieser Stelle abgehandelt. Es ist nicht nur Sache, sondern auch Pflicht des Apothekers darüber zu wachen und zu sorgen, dass nur in jeder Beziehung brauchbare und taugliche Digitalisblätter zu der Bereitung des Infuses verwendet werden; lautet doch auch die Vorschrift für die Apotheken [6]) dahin, dass die Digitalisblätter nicht über ein Jahr aufbewahrt werden sollen, da sie alsdann als Medikament nicht mehr brauchbar sind.

Wird die Mixtur später schlecht, sodass ihr fernerer Gebrauch gefährlich wird, so zeigt sich dies daran, dass die Mixtur gelatiniert aussieht, resp. Schimmelbildung zeigt. Der Arzt hat den Patienten von vornherin darauf aufmerksam zu machen, dass er in solchen Fällen die Medizin fortschüttet. Überhaupt darf ja der Arzt Patienten, welche Digitalis nehmen, nicht längere Zeit unbeobachtet lassen, überdies ist das Infus in einer der-

artigen Konzentration zu verschreiben, dass es in zwei, höchstens drei Tagen verbraucht ist. Wenn diese Cautelen beobachtet werden, so ist die Gefahr einer Vergiftung in dieser Beziehung so gut wie ausgeschlossen, und dieser angeführte Nachteil des Digitalisinfuses so unwesentlich, dass er de facto nicht in Betracht kommt.

2) Bei längerem Gebrauch der Digitalis stellt sich sehr oft Appetitlosigkeit, schlechter Geschmack im Munde und mässige Obstipation ein, ja Ekelgefühl und auch Erbrechen tritt auf. Diese gastrischen Störungen sind für einen Herzkranken überaus unerwünscht und nur dazu geeignet, die Körperkräfte und das Allgemeinbefinden des Patienten ungünstig zu beeinflussen.

3) Die wirksamen Bestandteile der Digitalis werden einerseits schwer resorbiert, aber auch andererseits aus dem Körper schwer wieder ausgeschieden. Bei längerem Gebrauche der Medizin ist also schliesslich eine nicht unbedeutende Menge des Giftes im Körper aufgespeichert und es wird von derselben nicht soviel verbraucht, als zur Erzielung des therapeutischen Effektes notwendig ist. Die Folgen sind klar: Schliesslich ist der Überschuss an Herzgift so gross, dass die sogenannte cumulative Wirkung der Digitalis[7]) ausgelöst wird. Die Digitalis wirkt alsdann toxisch auf das Herz ein und die Gefahr eines exitus letalis für den Patienten ist nicht unbedeutend. Die in der Litteratur bekannt gegebenen Fälle von Vergiftung durch Digitalis sind wohl in den meisten Fällen auf diese cumulative Wirkung der Digitalis zurückzuführen.

Es genügt einen überaus typischen, von Hauber[8]) beobachteten Fall von Digitalisvergiftung anzuführen.

Derselbe schreibt:

„Am 21. Januar l. J. befragte mich ein 72jähriger Bauer wegen Abnahme seines Sehvermögens. Beide Augen hatten normale mittelgrosse Pupillenweite; das linke Auge hatte bedeutende Abnahme der Sehkraft, das rechte war noch etwas besser. Der Augenspiegel lehrte Atrophie der Sehnerven, links fast total, rechts noch nicht so weit vorgeschritten.

Als ich dem Bauern das Bedenkliche seines Augenzustandes bedeutete, war er nicht zufriedengestellt, hegte Zweifel in die Diagnose und frug einen in der Augenheilkunde renommierteren Kollegen, der ihm Tr. Digitalis aeth. 3 mal 10 Tropfen pro die verordnete, die der Bauer solange fortzunehmen habe, bis durch Grün und Gelb vor den Augen das Zeichen kommender Besserung gegeben sei. Der alte Mann that dies mit erklärlichem Eifer vom 25. Januar l. J. an. Am 12. Februar sah ich den Bauern wieder; er jammerte über Abnahme des Sehvermögens. Ich fand — ohne etwas zu ahnen — die Pupillen verengt, rechts mehr als links.

Am 16. Februar wurde ich zu dem fraglichen Bauern gerufen mit der Angabe, Delirien seien vorhanden.

Ich fand normale Temperatur, intermittierenden Puls, benommenes Sensorium, trockene Zunge, verengte Pupille, und zwar rechts mehr als links; Schlussunfähigkeit der Urinblase.

Nach eingezogener Erkundigung und Präsentation der Digitalistinktur war mir die Diagnose klar. Der Zustand war so hoffnungslos, dass ich mir von der angerühmten antidotischen Wirkung der Gerbsäure nichts mehr versprach. Ich liess sie reichen, fand aber am 18. Februar den Bauern moribund.“

Der Fall endete auch, wie vorauszusehen war, letal. Die Tinctura digitalis war in der üblichen vollständig vorschriftsmässigen Weise verordnet worden und, obgleich die Medizin nur in verhältnismässig kurzer Zeit gebraucht wurde, so stellten sich doch frühzeitig die Symptome einer akuten Vergiftung ein, die lediglich auf die cumulative Wirkung der Digitalis zurückzuführen ist.

4) Am meisten wird das Infus in Anwendung gebracht, seltener die Digitalis in Pulver oder Pillenform. Die Untersuchungen haben ergeben, dass die Wirksamkeit der Digitalis nicht stets gleich ist[6]); dieselbe ist abhängig von dem Standort der Pflanze, von der Jahreszeit, zu welcher die Blätter gesammelt, von dem Umstande, ob die Blätter vor der Blüte, zur Zeit derselben oder nach derselben gepflückt wurden, ferner von der Art der Konservierung der Blätter.

Da nun so viele Momente für die Wirksamkeit und Gebrauchsfähigkeit des Infuses in Betracht kommen, so ist es unmöglich eine genaue Dosierung vorzunehmen. Aus diesem Grunde ist es nicht verwunderlich, dass einerseits manchmal die Digitalis völlig versagt unter Umständen, wo sie eigentlich wirken müsste und sonst auch wirkt, und dass andererseits öfter eine nicht beabsichtigte und unerwünschte zu starke Wirkung erzielt wird. Zumal bei einem so differenten Mittel wie Digitalis eins ist, muss der Arzt genau über die faktische Dosis, die in dem Medikament enthalten ist, unterrichtet sein, da er nur dann ganz sicher gehen und die Wirkung in der erforderlichen Weise beobachten und regulieren kann.

Seit der Darstellung des Morphiums durch Serturner ist man in der eifrigsten Weise bemüht gewesen, aus

den offizinellen Pflanzen das wirksame Agens möglichst chemisch rein darzustellen, welches die der Pflanze zukommende spezifische Wirkung in gleichem Maasse auslöse. So hat man auch viele Versuche angestellt, aus der Digitalis purpurea den eigentlichen Repräsentanten der Digitaliswirkung zu gewinnen.

Diesen richtigen Weg betrat zuerst 1844 Homolle[9]), welchem es auch gelang, aus der Digitalis ein Präparat herzustellen, welches denselben Symptomenkomplex hervorrief, den man bei Anwendung des Infuses beobachtete. Homolle nannte das Präparat, welches amorph war, Digitalin. Bald tauchten im Handel aber noch mehr Präparate unter dem Namen Digitalin auf, so das lösliche Digitalin von Walz, das krystallisierte Digitalin von Nativelle[10]), die Digitaline von Kosmann, Lanzelot, Leboudais[9]).

Jeder der Forscher hatte ein anderes Darstellungsverfahren in Anwendung gebracht, und so zeigten sich die Präparate auch inbezug auf Löslichkeit und Krystallisierbarkeit durchaus verschieden.

Vor allem aber bestand zwischen den Präparaten ein ganz bedeutender Unterschied in der Wirksamkeit; ihre Wirkung war ganz ungleichmässig und daher nicht ungefährlich, jedenfalls viel gefährlicher als die des Infuses. Trotz der eingehenden Untersuchung über das Nativelle'sche Digitalin und der Empfehlung desselben durch Görz[10]) fand dieses Mittel ebenso wenig wie die übrigen Digitaline Eingang in die Praxis. Da das Digitalin in therapeutischer Beziehung keine Vorzüge dem Digitalisinfus gegenüber aufzuweisen vermochte, und seine Darstellung überdies noch kostspielig war — Görz erhielt „bei fast sklavischer Nachahmung der Nativelle-

schen Darstellungsmethode“ aus 3000 gr Digitalisblätter nur ca. 15 gr Digitalin — so blieb man dem Infuse treu.

Schmiedeberg[11][12]) machte 1875 über Digitalis und die Digitaline die genauesten Forschungen und konnte unumstösslich nachweisen, dass die obengenannten Digitaline ein Conglomerat von verschiedenen in der Pflanze vorkommenden Körpern und deren Zersetzungsprodukten seien und keine reinen von fremden Bestandteilen freie Präparate.

Somit war klar, dass alle diese Digitaline in keiner Weise dazu berufen waren, das Digitalisinfus zu ersetzen, eben weil sie, selbst nicht chemisch rein, die geforderte genaue Dosierung ebensowenig zuliessen, wie das Digitalisinfus selbst. Hierzu kam noch, dass in allen diesen Präparaten das Herzgift natürlich in relativ stärkerer Konzentration enthalten war als in dem Infus selbst, ein Übelstand, der bei der mangelnden Dosierungsfähigkeit leicht verhängnisvoll wirken konnte und auch des öfteren so gewirkt hat.

Nach der Veröffentlichung der Arbeiten Schmiedebergs kamen diese Digitaline selbstverständlich für die Therapie bei Herzkrankheiten nicht mehr in Betracht und waren definitiv abgethan. Nichtsdestoweniger bleibt den obengenannten Forschern der Ruhm unbenommen, zuerst Licht in dieses dunkle Gebiet gebracht zu haben, und sie sind es, die Schmiedeberg hingeleitet haben zu seinen mustergültigen Untersuchungen, die eine neue sichere Grundlage schufen für weitere Erfolg versprechende Experimente.

Es gelang Schmiedeberg aus der Digitalis folgende vier Substanzen isoliert darzustellen:

1) Digitonin, eine dem Saponin inbezug auf Eigenschaften und Wirkungen sehr ähnliche Substanz.

2) Das im Wasser unlösliche Digitalin, welches den wirksamen Bestandteil des von Homolle „Digitaline“ genannten Präparates bildet.
3) Das Digitaleïn, welches sich von dem vorigen hauptsächlich durch seine Leichtlöslichkeit im Wasser unterscheidet.
4) Das Digitoxin, welches der am stärksten wirkende Bestandteil der Digitalis ist, aus dem hauptsächlich das krystallisierbare Nativelle'sche Digitalin besteht.

Da Schmiedebergs Arbeit es sicher erscheinen liess, dass man diese vier Körper chemisch rein darstellen könne, so war es wahrscheinlich, dass man bald so weit gekommen sei, die Digitalis in idealer Form in Anwendung bringen zu können.

Die Physiologen und dann die Kliniker hatten zu entscheiden, welcher Gewinn aus Schmiedebergs Untersuchungen für die praktische Wissenschaft gewonnen sei.

Man hat mit diesen Präparaten sehr viel experimentiert an Kaltblütern und auch an Warmblütern, aber es findet sich auch eine ziemlich grosse Anzahl klinischer Beobachtungen über die Verwendung und den Erfolg dieser Präparate am Krankenbett in der Litteratur, so dass wohl beurteilt werden kann, ob eines dieser Präparate bei den jetzigen Kenntnissen und Erfahrungen, die man über dieselben hat, dazu berufen ist, das Digitalisinfus zu ersetzen. Es sind nun bei jedem der vier Präparate im Vergleiche zu dem Infuse folgende Fragen zu erörtern und zu beantworten:

1) Ist es chemisch rein und daher stets konstant?
2) Kann mit ihm eine sichere Dosierung vorgenommen werden?

3) Ruft es gastrische Störungen hervor?
4) Ist eventuell eine cumulative Wirkung zu befürchten?
5) Kann es in die Praxis eingeführt werden?
   a. der Application nach?
   b. dem Kostenpunkt nach?
6) Übt es dieselbe therapeutische Wirkung aus wie das Infus? und kann es dieses daher ersetzen?
7) Hat es besondere wesentliche Eigenschaften?
8) Hat es überhaupt therapeutischen Wert?

Von diesen Gesichtspunkten aus sollen die von Schmiedeberg dargestellten vier Präparate im Gegensatz zum Digitalisinfus beurteilt werden.

Es ist zweckmässig, bei den Präparaten auch kurz auf das Herstellungsverfahren einzugehen; aber es würde zu weit führen, hierbei die bis ins kleinste Detail genau und sorgfältig ausgeführten Experimente Schmiedebergs zu reproduzieren.

Für den vorliegenden Zweck genügen vollkommen die kurz zusammengefassten Angaben Husemanns[9]), die im Nachfolgenden auch verwertet sind.

## Digitonin.

Wird[9]) deutsches Digitalin mit absolutem Alkohol befeuchtet, mit einer Mischung von gleichen Raumteilen Alkohol und Chloroform gelöst, das Ungelöste abfiltriert, so lässt sich durch Zusatz von Äther das Digitonin abscheiden. Letzteres wird derselben Manipulation nochmals unterworfen und endlich zwei Mal in alkoholischer Lösung mit Tierkohle entfärbt. Diese Lösung scheidet freiwillig Digitonin ab, oder auch auf Zusatz von Äther.

Digitonin bildet weisse amorphe Massen, ist leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol, unlös-

lich in Äther, Chloroform, Benzin; löslich in einer Mischung von Alkohol und Äther. Die stark schäumende wässerige Lösung wird durch Bleiacetat, Bleiessig, Gerbsäure und Ammon gefällt. Bei längerem Kochen mit verdünnter Salzsäure bildet dasselbe Zucker und zwei nicht krystallisierbare Körper: Digitoresin und Digitoneïn. Ersteres in Chloroform und Äther leicht, in Wasser wenig löslich, letzteres unlöslich in Äther. Wird eine alkoholische Lösung von Digitonin mit Salzsäure gekocht, so entsteht Digitogenin; durch Gährung entsteht aus Digitonin Paradigitonin, das auch durch Erhitzen von käuflichem Digitalin mit Wasser bei 210° — 222° erhalten werden kann.

Das Digitonin ist ein saponinartiges Glykosid und entfaltet im Ganzen fast die gleichen Eigenschaften wie das Saponin. Nach Kobert[7]) übt das Digitonin keinerlei Giftwirkung aus; wohl aber wirkt es lokal reizend auf die Schleimhäute und ruft in subkutaner Injektion Eiterung hervor. In internen Dosen von 0,3—1,0 bewirkt es überaus starkes Erbrechen.

Die Zersetzungsprodukte des Digitonins: Digitogesin, Digitoneïn, Digitogenin und Paradigitonin sollen nach Koberts Versuchen eine noch weniger intensive Wirkung entfalten als das Digitonin selbst. Es sind von Kiliani[7]) über die chemische Natur und die chemischen Verbindungen des Digitonins die eingehendsten Untersuchungen gemacht worden, aber dieselben haben vorläufig für den Kliniker wenig Interesse, da es überaus unwahrscheinlich ist, dass das Digitonin therapeutisch wirksam ist. Unter diesen Umständen kann es als eventuelles Ersatzmittel des Infuses nicht in Betracht kommen, und so ist eine Erörterung der

oben aufgeworfenen ersten sechs Fragen zwecklos. Aber trotzdem sind einige Eigenschaften des Digitonins von Bedeutung und dürfen nicht ausser Acht gelassen werden.

Da einerseits das Digitonin in Wasser leicht löslich und infolgedessen auch jedenfalls im Infus vorhanden ist, und da andererseits, wie oben angeführt, das Digitonin reizend auf die Schleimhäute wirkt und, per os genommen, Erbrechen verursacht, so ist anzunehmen, dass die gastrischen Störungen, die das Infus hervorruft, zum grossen Teil dem in ihm enthaltenden Digitonin zuzuschreiben sind.

Ferner ist Goldenberg[13]) bei seinen einschlägigen Experimenten zu dem wichtigen Resultat gekommen, dass die im Wasser schwer oder gar nicht löslichen Bestandteile der Digitalis, das Digitalin und das Digitoxin, in Wasser leicht löslich seien bei Gegenwart von Digitonin. Auf diese wesentliche Eigenschaft des Digitonins wird später noch wieder zurückgegriffen werden.

## Digitaleïn.

Aus weiter unten angeführtem Grunde hat es keinen Zweck genau darzustellen, wie Schmiedeberg das Digitaleïn gewonnen hat. Bemerkenswert ist, was Schmiedeberg über das Verhalten des Digitaleïns gegenüber dem Digitonin und Digitalin schreibt:

„Es[10]) (das Digitaleïn) vereinigt in sich in eigentümlicher Weise einerseits die Eigenschaften des Digitonins und andererseits die des Digitalins. Die leichte Löslichkeit in Wasser, das starke Schäumen dieser Lösungen, ihre Fällbarkeit durch Bleiessig, Ammoniak und Gerbsäure hat es mit dem Digitonin gemeinsam, während es in seinem Verhalten zu konzentrierter Salzsäure und

Brom, inbezug auf seine feine Spaltung beim Kochen mit verdünnten Säuren mit dem Digitalin eine grosse Übereinstimmung zeigt.

Von dem Digitonin unterscheidet sich das Digitaleïn durch seine Leichtlöslichkeit in absolutem Alkohol. Dadurch allein wird eine Trennung beider Substanzen ermöglicht."

Ausserdem noch bildet das Digitaleïn Schmiedebergs dasselbe Spaltungsprodukt wie das Digitalin, nämlich das Digitalerisin. Wenn man alle diese Momente in Betracht zieht, so drängt sich leicht die Frage auf, ob denn das Digitaleïn Schmiedebergs wirklich ein chemisch reiner Körper sei oder nur ein Gemenge vo mehreren Körpern, vor allem des Digitonins und des Digitalins, dessen Eigenschaften es in so „eigentümlicher Weise" vereint.

Kilianis [14]) Untersuchungen lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass das Digitaleïn kein chemisch reiner Körper sei, sondern zum grossen Teile aus dem Digitalin Schmiedebergs bestehe und noch einigen anderen Substanzen, deren Natur noch nicht erforscht ist.

So erfüllt das Digitaleïn die Hauptbedingung nicht, um das Infus ersetzen zu können: es ist nicht chemisch rein, daher auch nicht konstant und eine sichere Dosierung ist demnach ausgeschlossen. Ausserdem ist die Herzwirkung, die das Digitaleïn ausübt, doch jedenfalls der Beimengung des Digitalins zuzuschreiben.

Es ist überhaupt wenig mit dem Digitaleïn experimentiert worden, und die Resultate die nach Paschkis [15]) Untersuchungen vorliegen, ergeben, dass das Digitaleïn in therapeutischer Beziehung dem Infuse nach-

stehe und bei Herzkranken schon bei Dosen von $^1/_2$ bis 1 mg Erbrechen hervorruft, obschon dieselben das Infus gut vertrugen.

Eine wichtige Beobachtung über das Digitaleïn verdanken wir wiederum Goldenberg[13]), welcher fand, dass das Digitaleïn — ebenso wie das Infus — erweiternd auf die Gefässe der Niere einwirke. Wenn auch Kiliani nachwies, dass das Digitaleïn kein chemisch reiner Körper sei, so bleibt doch der Wert des von Goldenberg gefundenen Resultates und der aus diesem sich ergebenden Konsequenzen derselbe. Denn von allen aus der Digitalis dargestellten Präparaten kommt diese obengenannte Eigenschaft weder dem Digitonin, noch dem Digitalin, noch dem Digitoxin, noch den Spaltungsprodukten dieser drei Substanzen zu, sondern lediglich dem im Wasser löslichen Digitaleïn.

Wenn man nun aus dem Digitaleïn das Digitalin und das in ihm vielleicht auch noch vorhandene Digitonin eliminiert, so muss in dem Rückstande diejenige Substanz enthalten sein, welche erweiternd auf die Nierengefässe einwirkt. Da nun das Digitaleïn, wie schon des öfteren betont ist, so überaus leicht im Wasser löslich ist, so wird es auch leicht resorbiert und die im Digitaleïn enthaltene und therapeutisch wirksame Substanz kann in verhältnismässig kurzer Zeit auf die Nierengefässe einwirken. Ausserdem ist klar, dass diese Substanz auch im Infuse vorhanden ist.

## Digitalin.

„Aus[9]) deutschem Digitalin erhält man das Digitalin, indem die wässerige Lösung mit Äther zur Abscheidung des Digitonins versetzt wird, wobei es in der

Äther-Alkohollösung erhalten bleibt. Nach Abdestillieren des Äthers und Vermischen mit Wasser wird dasselbe flockig gefällt, dann mit Wasser von Digitaleïn, mit Soda und Ammoniak von färbenden Substanzen gereinigt und dann in Alkohol umkrystallisiert. Krystallinische Massen, schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Chloroform-Alkohol, schwer löslich in Äther. Beim Erhitzen mit Säuren in alkoholischer Lösung entsteht Zucker und Digitaliresin."

Nach dem Mittel der Zahlen, die Schmiedeberg[11]) bei Verbrennung seines Digitalins erhielt, und die mit den berechneten Zahlen fast genau übereinstimmten, schliesst er mit Sicherheit, dass er es nicht mit einem Gemenge verschiedener Substanzen zu thun habe, sondern mit einem chemisch reinen Körper. Als Formel setzte er: $C_5H_8O_2$ fest. Kiliani[7]) bestätigt das von Schmiedeberg gewonnene Resultat als richtig. Da er nun aber nachwies, dass das Digitaleïn zum grossen Teile aus Digitalin bestehe, so schlägt er für das eigentliche Digitalin Schmiedebergs den Namen Digitalinum verum vor, dieser letztere Name hat sich denn auch eingebürgert.

Das Digitalinum verum bildet nach Kiliani[7]) ein amorphes weisses Pulver, und Verunreinigungen desselben lassen sich leicht erkennen. Wenn man einige Körnchen des Digitalins mit 2 ccm Kalilauge (1 : 10) übergiesst, so müssen diese mindestens eine Minute lang weiss bleiben. Tritt eine intensive Gelbfärbung ein, so wird dadurch die Anwesenheit auch ganz minimaler Spuren der Nebenglykoside verraten.

Die Digitaline von Homolle und Quevenne bestanden nach Schmiedebergs Untersuchungen zum

grössten Teil aus seinem Digitalin und dessen Spaltungsprodukt, Digitaliresin. Da diese französischen Präparate sich aber doch wirksam erwiesen, einen therapeutischen Effekt erzielt hatten, so ergab sich daraus die Folgerung, dass das Digitalin Schmiedebergs jedenfalls dann doch auch die Digitaliswirkung hervorrufen würde. Nachdem nun erst Schmiedeberg und dann Kiliani erhärtet hatten, Digitalinum verum sei ein chemisch reiner Körper, schien das Ideal erreicht zu sein, nach welchem man gestrebt.

Koppe[16]) stellte Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitaleïns, des Digitalins und des Digitoxins bei Hunden, Katzen, Kaninchen und Fröschen an und kam zu dem Resultat, dass allen diesen Stoffen in qualitativer Beziehung gleiche Wirkung zukomme und dass sie in allen wesentlichen Punkten mit der Digitaliswirkung übereinstimmten. Das Digitaleïn ist bereits abgehandelt worden, und es sind als eventuelle Ersatzmittel der Digitalis nur noch Digitalin und Digitoxin in Betracht zu ziehen.

Pfaff[17]) hat umfassende Beobachtungen über die Wirkung des digitalinum verum an Tieren und auch am Krankenbette angestellt und zwar wandte er das Digitalin in alkoholischer Lösung an, in der Weise, dass 1 ccm dieser acht Prozent Alkohol enthaltenden Lösung einem halben Milligramm Digitalin entsprach.

Die Versuche mit neuen noch nicht erprobten Medikamenten an Tieren, besonders an Säugetieren, sind nicht zu entbehren, da man dadurch in gewisser Beziehung sich ein Urteil über die physiologische Wirkung und über die Höhe der bei Menschen eventuell anzuwendenden Dosis des Mittels bilden kann; aber eine un-

trügliche Norm können sie selbstverständlich nicht geben. Denn der Organismus des Menschen wird bekanntlich durch viele Medikamente in ganz anderer Weise beeinflusst, als der von Versuchstieren. Ausserdem darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass viele in der Therapie angewandten Mittel erst dann in segensreicher Weise ihre Wirkung entfalten können, wenn gewisse pathologische Veränderungen des Organismus ihnen einen Angriffspunkt bieten. Daher werden im Folgenden nur die veröffentlichten Beobachtungen am Krankenbette in Betracht gezogen werden.

Pfaff urteilt überaus günstig über das Digitalin und spricht ihm die Fähigkeit zu, das Digitalisinfus ersetzen zu können. Es ist zu bemerken, dass unter den 16 beobachteten Fällen sich drei Typhen, zwei Pneumonieen, eine Apoplexie befinden. Es ist noch Streitfrage, inwiefern z. B. bei Typhus, Pneumonie oder überhaupt bei Herzschwäche infolge von Infektionskrankheiten die Anwendung eines so differenten Mittels wie Digitalis berechtigt und angebracht ist. Wie an vielen anderen Kliniken, so werden auch an der hiesigen in solchen Fällen Analeptica wie Alkohol, Kampher, u. a. gegeben, nur nicht Digitalis. Es handelt sich doch darum, festzustellen, ob eines der Präparate berufen ist, die Digitalis zu ersetzen, und für diesen Zweck sind derartige Fälle nicht geeignet. Es gehört unter Umständen keine bedeutende pharmakologische Wirksamkeit eines Mittels dazu, dass bei Typhus usw. der gewünschte therapeutische Effekt durch dasselbe erzielt werde. Jedenfalls ist es nicht berechtigt, aus dem Umstande, dass ein Präparat in einem solchen Falle zur völligen Zufriedenheit wirkte, zu schliessen, es sei nun auch dem Digitalis-

infus gleichwertig. Ein treffendes Urteil über die Konkurrenzfähigkeit eines der Präparate gegenüber dem Infus kann nur dann gefällt werden, wenn die Anforderungen an die Medikamente möglichst hohe sind, wenn es für sie gilt, ihre ganze pharmakologische Wirksamkeit zu entfalten; und dies ist der Fall vor allem bei nicht kompensierten Klappenfehlern und bei Erkrankungen des Herzmuskels.

Nur bei zwei von Pfaff mitgeteilten Fällen ist Digitalisinfus und Digitalin angewandt worden, während bei den übrigen nur letzteres verordnet war. Zunächst ein Fall von Insufficienz und Stenose der Mitralis: 26 Tage hindurch bekam Patient erst Inf. digital. und Kali-acet., später Tinct. Strophanti, gegen die sich öfter einstellende Diarrhoe Opium.

Harnmenge: im Durchschn. 1160 ccm
„ : „ Max. 1770 „
„ : „ Min. 600 „

Nach dreitägiger Pause wurde eine Woche lang pro die 3 mg digitalin verabreicht.

Harnmenge: im Durchschn. 1160 ccm
„ : „ Max. 1370 „
„ : „ Min. 910 „

Das Ödem der unteren Extremitäten und Anasarka waren geblieben, und der Puls war nicht wesentlich verändert. Digitalin wird ausgesetzt, drei Tage lang Calomel gegeben und darauf wieder dreizehn Tage lang Digitalin. Ödem und Anasarka verschwinden, Pulscurve bedeutend regelmässiger.

Leider fehlen die Angaben, wie lange denn eigentlich das Infus gegeben wurde; denn dass Strophantus der Digitalis nicht gleichwertig ist, ist bekannt. Des-

halb darf die geringe Harnmenge im Minimum und daher auch im Durchschnitt nicht dem Infus zur Last gelegt werden. Klar und deutlich tritt aus der Tabelle aber hervor, dass bei Anwendung des Infuses im Maximum 400 ccm Harn mehr abgeschieden sind, als bei der des Digitalins. Ausserdem hat das Digitalin in keiner Weise günstiger auf das Krankheitsbild eingewirkt. Bei der zweiten Periode der Digitalinanwendung darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass durch die Wirkung des Calomel und die daraus folgende und auch bestehen bleibende Diarrhoe dem Herzen seine Arbeit erleichtert wurde. Es ist ferner möglich, dass Calomel an sich diuretisch wirkte und dass also keine so grosse therapeutische Wirksamkeit von dem Digitalin verlangt wurde, wie anfangs von dem Infus. Im ganzen ist Pat. drei Monate im Spital mit schliesslich gutem Erfolg behandelt worden, hat aber, ausser im Anfang, nur Digitalin bekommen. Es wäre die Frage, ob Pat. bei Infusbehandlung nicht schneller hergestellt worden wäre, zumal gleich nach Anwendung des Infuses die Diurese so günstig sich gestaltete.

Es lässt sich nicht leugnen, dass, nach den Beobachtungen Pfaffs, Digitalin die Diurese günstig beeinflusst; gastrische Störungen sind auch nach längerem Gebrauche ebensowenig wie Anzeichen einer cumulativen Wirkung aufgetreten.

Während Pfaff sein Hauptaugenmerk auf die Beeinflussung der Diurese durch Digitalin richtete, giebt Stoitscheff[18]) genaue Mitteilung über die direkte Wirkung des Digitalins auf den Circulationsapparat, aus welcher doch erst sekundär diejenige auf die Diurese resultiert. Auch Stoitscheff verabreichte das Digi-

talin in alkoholischer Lösung und zwar in folgender Verordnung:

| | | |
|---|---|---|
| Rp. | Digitalini veri | 0,08 |
| | Spirit. vin. rectific. | 20,0 |
| | aq. dest. | 180,0 |

M. D. S. 4—6mal 10 ccm.

Es ist nicht leicht von der Wirkung eines Medikamentes auf einen Patienten ein rein objektives Bild zu erlangen. Zunächst sind die subjektiven Angaben des Patienten über sein Wohlbefinden keineswegs immer massgebend; derselbe steht viel zu sehr unter dem Einflusse seiner momentanen Stimmung. Andererseits darf der Arzt nicht mit einer ihm selbst unbewussten Voreingenommenheit an das Krankenbett treten, wenn es sich für ihn darum handelt, den Wert eines neuen Mittels objektiv zu beurteilen.

Sowohl aus Pfaffs wie aus Stoitscheffs Mitteilungen kann man leicht den Eindruck gewinnen, dass sie selbst von vornherein von der Gleichwertigkeit des Digitalins dem Infus gegenüber überzeugt waren und demgemäss erklärlicher Weise nicht völlig unparteiisch bei der Beurteilung vorgingen.

So sucht Stoitscheff wiederholt bei geringerem Erfolge des Digitalins diesen zu beschönigen, während er bei auffallend überlegener Wirkung des Infuses durch verschiedene Einwendungen dieses nicht dem Infus, sondern irgend welchen anderen Zufälligkeiten zuschreiben will. Am deutlichsten tritt dieses bei einem Falle von Degener. cord., phthisis pulmonum incip., delirium potator. zu Tage; denn während durch Digitalin pro Minute nur 89,8 Pulse, wurden durch Infus 61,7 Pulse pro Minute erzielt. Da zu gleicher Zeit nun noch Chloral ge-

geben wurde, und das Delirium aufhörte, so will Stoitscheff diese beiden Faktoren für die Verlangsamung des Pulses hauptsächlich mit verantwortlich machen. Wenn auch Chloral verlangsamend auf die Herzthätigkeit einwirkt, so doch keineswegs in dem Maasse. Es ist ausser Acht gelassen, dass nach Jones[25]) und einigen schwedischen Forschern bei Delirium und gleichzeitigem kleinen Puls gerade die Digitalis ganz vorzügliche Dienste leistet. Überhaupt geht aus fast allen vergleichenden Fällen Stoitscheffs über Digitalin und Digitalis hervor, dass letztere die Pulsfrequenz immer doch noch etwas mehr herabsetze, trotzdem das Infus in der Concentration 1,5:200 täglich 5mal 20 ccm in Anwendung kam und im ganzen nur vier Tage gebraucht wurde.

Klingenberg[19]) veröffentlicht die Erfahrungen, die mit dem Digitalin an der Strassburger Klinik gemacht sind, und zwar liegen 18 Fälle vor; unter diesen befinden sich 14 vitia cordis, von welch letzteren wieder 12 incompensiert und 2 compensiert waren. Sofern die Compensationsstörungen nicht so hochgradige waren, dass sofortige Anwendung der Therapie geboten war, verhielt man sich längere Zeit exspectativ, ehe man eins der Mittel in Anwendung brachte; ebenso liess man längere Zeit nach dem Aussetzen des einen Mittels verstreichen, ehe man mit dem anderen einsetzte. Nachdem so die Möglichkeit geboten war, ein so gut wie abschliessendes Urteil zu gewinnen, dass in leichten compensierten Fällen von Herzklappenfehlern eine gewisse Beeinflussung des Pulses durch Digitalin nicht zu leugnen sei, dass aber bei allen schwereren uncompensierten Fällen von Herzklappenfehlern das Digitalin ver-

sagte, während das Infus zumal bei den letzteren Fällen die bekannte segensreiche Wirkung entfaltete.

Ebenso lobt Huchard die diuretische Wirkung des Digitalins und meint man könne es noch in Fällen leichterer Störung der Compensation in Anwendung bringen.

Der Vollständigkeit wegen muss auch kurz das harzartige Spaltungsprodukt erwähnt werden, welches Schmiedeberg aus dem Digitalin und Digitaleïn gewann und Digitalerisin nannte. Kiliani[7]) gab auf Grund seiner Untersuchungen die Erklärung, dass das Digitalerisin kein chemisch reiner Körper, sondern nur das Produkt einer unvollkommenen Spaltung sei; es gelang ihm hingegen bei energischer Spaltung ein krystallinisches Spaltungsprodukt zu erhalten, bei welchem weitere Spaltungsversuche erfolglos blieben. Kiliani nannte diesen Körper Digitaligenin und Böhm[7]) wies nach, dass das Digitaligenin in physiologischer und therapeutischer Beziehung völlig unwirksam sei.

Das abschliessende Urteil über die Ersatzfähigkeit des Digitalisinfuses durch Digitalinum verum ist demnach folgendes:

1) digitalinum verum ist ein chemisch reiner Körper und stets konstant;
2) es hat dem Infus gegenüber den Vorzug der sicheren Dosierung;
3) es ruft keine gastrischen Störungen hervor;
4) es übt keine cumulative Wirkung aus;
5) es kann in die Praxis eingeführt werden
   a. der Application nach;
   b. dem Kostenpunkte nach in den Kliniken und der praxis elegans;

6) es kann in **schweren** Fällen von Herzklappenfehlern das Digitalisinfus auch nicht annähernd ersetzen;

7) u. 8) es ist ein gutes Diureticum und leistet bei leichteren compensierten Fällen von Herzklappenfehlern genügende Dienste.

## Digitoxin.

Die[9]) Darstellung des Digitoxin, des Hauptbestandteils des Nativelleschen Digitalin, gelingt dadurch, dass man die Blätter des Fingerhuts zweimal mit Wasser auskocht, dann mit 50% Alkohol extrahiert und diese Lösung mit Bleiessig und Ammon vollkommen ausfällt. Das Filtrat wird bei stets neutraler Reaktion concentriert und der sich hierbei abscheidende Bodensatz mit Soda, dann mit reinem Wasser gewaschen und der verbleibende Rückstand in Chloroform gelöst. Der nach Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wird mittelst Äther oder Benzin gereinigt, in Alkohol gelöst, mit Tierkohle gereinigt und aus Alkohol umkrystallisiert.

Digitoxin bildet perlmutterglänzende Nadeln, unlöslich in Benzin und Wasser, löslich in Chloroform, heissem Alkohol, weniger löslich in Äther oder kaltem Alkohol. Beim Kochen mit verdünnten Säuren in alkoholischer Lösung entsteht das amorphe Toxiresin, das auch Bestandteil des Nativelleschen Digitalin ist. Dasselbe ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Alkohol, schwer löslich in Wasser und Benzin.

Schmiedebergs[11]) Analyse ergab, dass das Digitoxin ein chemisch reiner Körper sei. Schon in geringen Mengen ruft das Digitoxin die charakteristische Digitaliswirkung hervor und trotzdem es nur in

minimalen Mengen in der Digitalis enthalten ist, so kann es doch verhältnismässig leicht und vor allem sehr rein dargestellt werden.

Koppe[16]), ein Schüler Schmiedebergs, experimentierte an sich selbst mit dem Digitoxin, um dadurch genauen Aufschluss über die eventuelle Verwertung des Digitoxin am Krankenbett zu erhalten. Er nahm zunächst 1 mg und dann, da er diese Dosis irrtümlich für zu gering hielt, 2 mg; aber die Wirkung war eine überaus toxische: es stellten sich in ganz bedeutendem Masse gastrische Störungen und Erbrechen ein; Xanthopsie und Collaps, und nur allmählich erholte sich Koppe nach dem Aussetzen des Digitoxin wieder.

Das Digitoxin wirkt also überaus giftig und es ist für die cumulative Wirkung, die der Gebrauch der Digitalis öfter nach sich zieht, verantwortlich zu machen.

Diese Erfahrungen und besonders die Unlöslichkeit des Digitoxin in Wasser und die daraus resultierende schwere resp. ungleichmässige Resorption desselben liessen an der Möglichkeit verzweifeln, das Digitoxin in der Praxis verwerten zu können.

Koppe[16]) wies auch nach, dass Digitoxin, subkutan injiciert, phlegmonöse Eiterung errege. Da nun diese Versuche nicht unter Wahrung der nötigen Asepsis angestellt waren, so unternahm Kaufmann[20]) unter peinlichster Beobachtung sämtlicher Cautelen neue Versuche und konstatierte, dass Digitoxin subkutan bis Kindskopf grosse ödematöse Schwellungen und Abscesse ohne Bakterien hervorruft.

Masius[21])[22]) führte 1893 das Digitoxin in die Therapie wieder ein und verwendete für seine Zwecke

das von Merck hergestellte Präparat folgendermassen: 1,5 mg Digitoxin in 40 cgr Chloroform, 10 gr Alkohol von 50° und 200 gr Wasser. Diese Lösung wurde in drei Malen von drei zu drei Stunden genommen. Er veröffentlicht im Ganzen 37 verschiedene Fälle, bei denen er das Digitoxin mit Erfolg angewendet hat und kommt zu folgendem Schlussergebnis [22]):

„La digitoxine agit sûrement, rapidement et énergiquement, les troubles gastriques ne sont ni fréquents ni considérables. En effet, sur les vingt-six observations que nous présentons nous n'avons constaté que six fois des vomissements qui se produisaient après l'absorption de 3 milligrammes, ou de $4^1/_2$ milligrammes; ces vomissements ne se répétaint pas après la suppression du médicament; nous n'avons pas observé de diarrhée et l'estomac se remettait de suite. Dans ce dernier temps, nous avons administré la potion de digitoxine dans du café noir sucré, et nous avons remarqué que l'intolérance était plus rare encore.

L'action sur la circulation se fait sentir quelquefois après douze heures, plus souvent après vingt-quatre heures; la cyanose, la gêne respiratoire cèdent fréquemment au bout de ce temps; les caractères du pouls se modifient avantageusement; le volume, la résistance augmentent, l'inégalité et l'irrégularité disparaissent, la fréquence parfois excessive rentre dans des limites normales. Le malade accuse du bien-être, passe des nuits satisfaisantes et son état général s'améliore. D'ordinaire la diurèse ne tarde pas à être influencée, et atteint dans certains cas quatre litres par jour; l'action diurétique se produit en moyenne au bout de vingt-quatre heures.

L'effet de la digitoxine dure d'ordinaire de huit à dix jours.

Dans la pneumonie, on observe son action sur la température, action qui se produit parfois dès le début de l'administration, habituellement au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures. L'action tonique sur le pouls est la même que dans les affections cardiaques."

Da nun bei Masius in 25% der Fälle durch Digitoxin heftiges Erbrechen hervorgerufen wurde, und da dieser Umstand mit Rücksicht auf das bei Herzkranken überhaupt schon von vornherein gestörte Allgemeinbefinden die Anwendung des Digitoxin per os contraindiciert, so ermutigten die Mitteilungen von Masius keineswegs dazu, künftig Digitoxin an Stelle des Infuses zu verwerten.

Abgesehen von dem erwähnten Übelstande hatte sich aber Digitoxin therapeutisch überaus wirksam gezeigt, und so wurden unter Unverrichts Leitung an der städtischen Krankenanstalt Magdeburg-Sudenburg Versuche mit Verabreichung des Digitoxin per klysma angestellt, in der Weise, dass von einer Lösung:

| | |
|---|---|
| digitoxin | 0,01 |
| Alkohol | 10,0 |
| aq. dest. | 200,0 |

anfangs drei Mal täglich, zuletzt nur einmal täglich 15,0 auf ein 100,0 Wasser enthaltendes lauwarmes Klystier gegeben wurden.

Wenzel[23]), der über 17 derartig behandelte Fälle Mitteilung gemacht hat, preist das Digitoxin als ein cardiacum von eminenter Wirksamkeit bei allen Herzklappenfehlern und Myocarditiden. Gastrische Störungen traten nur in zwei Fällen auf bei Patienten, deren Er-

nährungszustand infolge der langen Dauer der Krankheit schon bedeutend heruntergekommen war. Die Puls- und Atmungszahl fällt fast rapid innerhalb 12—24 Stunden ab, und die Diurese ergiebt hohe Werte. Auf Grund dieses günstigen Berichtes wurde dann auch an der hiesigen Klinik mit Digitoxin per klysma nach der von Wenzel gegebenen Vorschrift operiert.

1. Ida B., 54 J. alt, Öconomsfrau, war vom 29. IV. bis 26. V. 95 wegen Emphys. pulm., Insuff. cordis, Insuff. valv. mitral. mit Digitalis behandelt und als gebessert entlassen worden. Am 23. VI. Wiederaufnahme.

Stat. praes.: starke Cyanose, Leib aufgetrieben (Umfang 94 cm über dem Nabel gemessen) geringe Ödeme der Füsse, Herzthätigkeit ziemlich regelmässig, an der Spitze ein systolisches Geräusch, Puls regelmässig, synchron, etwas beschleunigt 88, ziemlich gross. Dämpfungsfigur nach rechts und links vergrössert, nach rechts über den rechten Sternalrand hinaus, nach links wenig über den Spitzenstoss reichend. Bei Lagewechsel verändert sich die Dämpfungsfigur. Spitzenstoss im Verhältnis zum Puls sehr schwach. Pleurahöhlen frei. Deutliche Fluctation im Abdomen, über den abhängigen Partien gedämpfter Schall, etwa 5 cm unterhalb des Nabels beginnend. Urin klar, sauer, eiweisshaltig.

| Dat. | Puls | Resp. | Urinm. | Spec. G. | Ordo | Eiw. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 23. VI. | 104 | 36 | — | — | — | ? |
| 24. VI. | 96 | 36 | 850 | 1012 | 1× | ? |
| 25. VI. | 92 | 28 | 400 | 1012 | 3× | $^3/_4{}^0/_{00}$ |
| 26. VI. | $^{96}/_{84}$ | $^{32}/_{36}$ | 400 | 1012 | 1× | $^3/_4{}^0/_{00}$ |
| 27. VI. | 92 | 32 | 600 | 1010 | 3× | $^3/_4{}^0/_{00}$ |
| 28. VI. | 72 | 40 | 300 | 1014 | 1× | $^3/_4{}^0/_{00}$ |

Trotz Digitoxin hat die Cyanose zugenommen, der

Puls ist allerdings langsam geworden, die Herzdämpfung ist aber eben so breit geblieben, wie sie vorher war. Ascites hat nicht zugenommen, an den Füssen keine Stauungserscheinungen. Es wird Calomel gegeben 0,2 drei Mal täglich.

2. VII. Da keine Steigerung der Diurese eingetreten ist, wird Calomel ausgesetzt und Digitalis im Infus 1 : 150 gegeben.

4. VII. Die Diurese ist auf 1950 ccm gestiegen, nur Spuren von Eiweiss im Urin. Digitalis ruft aber Erbrechen hervor und wird ausgesetzt. Cyanose geringer, Puls langsamer und ruhiger.

15. VII. P. erhält, da die Ödeme wieder zunehmen, Digitalis; anfangs erfolgt Erbrechen, jedoch wird Digitalis, per rectum gegeben, künftig gut vertragen.

28. VII. Digitalis hatte, wenn auch nicht vollkommene, sodoch verhältnismässig gute Wirkung. P. drängt nach Haus und muss entlassen werden.

2. Richard M., Gastwirth, 33 J. alt.

18. IV. 95. P. kommt wegen Influenza in die Klinik. Herzgrenzen die gewöhnlichen, Spitzenstoss nicht wahrnehmbar, Herztöne rein, Puls unregelmässig, synchron, 96, von mittlerer Spannung und Füllung, Urin rötlichgelb, leicht getrübt, 1011, enthält Spuren von Eiweiss, keine pathologischen Elemente.

Die Behandlung richtet sich gegen die Influenza und deren Folgezustände mit gutem Erfolge.

20. V. Seit einigen Tagen treten von Seiten des Herzens Störungen auf, Puls unregelmässig, klein und beschleunigt, Spitzenstoss nicht wahrnehmbar. P. klagt über Herzklopfen, Oppressionsgefühl auf der Brust und Kurzatmigkeit. Diagnose: Myocarditis. Es wird Digitoxin per klysma gegeben.

| Dat. | Puls | Resp. | Urinmg. | Spec. G. | Ordo | Eiw. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 19. V. | 96 | 20 | 1300 | 1018 | — | — |
| 20. V. | 96 | 20 | 1400 | 1015 | 3 X | — |
| 21. V. | 96 | 20 | 1500 | 1015 | 2 X | — |
| 22. V. | 88 | 24 | 1400 | 1012 | 2 X | — |
| 23. V. | 120 | 24 | 1600 | 1012 | 1 X | — |
| 24. V. | 112 | 20 | 2200 | 1011 | — | — |

24. V. Digitoxin hat auf Rhythmus und Frequenz des Pulses keinerlei Einfluss gehabt, doch ist die Pulswelle etwas kräftiger geworden. Die Harnmenge ist von 1300 auf 2200 ccm gestiegen.

Die Diurese erreicht auch später (es wird nur graue Salbe angewandt) grosse Werte bis zu 2400, öfter 2000 meistens 1400—1600 ccm pro die.

Am 12. VI. wird Pat. auf seinen Wunsch hin entlassen. Der Puls ist zweifellos regelmässiger geworden und das Allgemeinbefinden ist besser.

3. Auguste B., Müllersfrau, 39 J. alt.

23. VI. 95. Status: Cyanose, keine Ödeme, man sieht eine diffuse pulsatorische Erschütterung der ganzen linken Thoraxhälfte, starkes Klopfen der Carotiden, dagegen kein deutlicher Venenpuls, obschon die Jugularvenen als dicke Stränge hervortreten. Spitzenstoss bis in den 7. I. C. R. und bis in die vordere Axillarlinie deutlich zu fühlen. Herzthätigkeit überaus unregelmässig, an der Spitze ein lautes vorwiegend diastolisches Schwirren, das nach der Basis zu noch zunimmt. Über der Aorta ein lautes Doppelgeräusch. Urin klar, sauer, kein Eiweis. Diagnose: Insuff. valv. aort, Stenosis ost. aort.

| Dat. | Puls | Resp. | Urinmg. | Spec. G. | Ordo | Eiw. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 24. VI. | 84 | 28 | 400 | 1022 | 1 X | — |
| 25. VI. | 72 | 28 | 400 | 1020 | 3 X | — |

| Dat. | Puls | Resp. | Urinmg. | Spec. G. | Ordo | Eiw. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. VI. | $^{84}/_{68}$ | 28 | 550 | 1028 | 1 X | — |
| 27. VI. | $^{72}/_{68}$ | 32 | 1050 | 1012 | 3 X | — |
| 28. VI. | 64 | 32 | 650 | 1017 | — | — |
| 29. VI. | 72 | 28 | 600 | 1014 | — | — |

25. VI. Puls sehr klein und weich, unregelmässig und ungleich, am Halse jetzt Venenpuls deutlich. An der Spitze hört man ein diastolisches und ein systolisches Geräusch, nach der Basis zu nimmt das systolische ab und das diastolische zu. Überall Doppelgeräusch, nirgends ein reiner Ton.

28. VI. Digitoxin ausgesetzt, Puls ziemlich verlangsamt und regelmässig, Cyanose geringer.

29. VI. Pat. auf Wunsch entlassen.

Es geht aus den mitgeteilten Krankengeschichten hervor, dass man an und für sich mit dem durch das Digitoxin erzielten Effect leidlich zufrieden sein konnte: die Diurese wurde in 2 Fällen günstig beeinflusst, die Einwirkung auf die Herzaction war nicht immer gerade bedeutend; aber als dem Infus überlegen konnte sich das Digitoxin nicht ausweisen. In dem ersten Falle, bei welchem nach Aussetzen des Digitoxin später Digitalisinfus gegeben wurde, trat darauf in dem Krankheitsbild eine so günstige Veränderung ein, wie man sie bei Anwendung des Digitoxin nicht beobachtet hat. Die vorliegenden 3 Fälle wären allerdings nicht dazu geeignet, ein definitives Urteil zu liefern über die pharmakologische Wirksamkeit des Digitoxin. Es wurde jedoch von einem weiteren Versuch mit dem Digitoxin abgesehen, weil dasselbe eine grosse Unannehmlichkeit mit sich bringt. Bevor das Digitoxin per klysma appliciert werden

kann, muss zunächst ein Reinigungsklystier vorausgehen, dann folgt erst das medikamentöse Klystier. Die Patienten müssen sich mindestens einmal täglich dieser umständlichen und für sie aufregenden Prozedur unterziehen. Wenn Patienten mit Herzfehlern in die Klinik eingeliefert werden, so kann man stets konstatieren, dass schon allein die stetige Bettruhe die Herzaction günstig beeinflusst. Ausserdem sucht man doch selbstverständlich vor allem von Herzkranken jegliche psychische Erregung sorgfältig fern zu halten; um dieses zu erreichen, wäre die Anwendung des Digitoxin per klysma jedenfalls nicht die geeignete Methode.

Also Digitoxin subcutan ist wegen der nachfolgenden Eiterung ausgeschlossen, Digitoxin per os ruft in höherem Masse gastrische Störungen hervor als das Infus. Digitoxin per klysma kann wegen der Umständlichkeit des Verfahrens und der damit für den Patienten verbundenen Aufregung nicht gut gegeben werden.

Nach Perrier[24]) wirkt das Toxiresin direkt auf die quergestreiften Muskeln, indem es dieselben ihrer Erregbarkeit beraubt. Die Herzcontraction wird schon durch mässige schwache Dosen des Toxiresin verlangsamt und abgeschwächt. Diese Wirkung beruht teils auf Vagusreizung, teils auf Einwirken des Giftes auf den Herzmuskel. Therapeutische Versuche mit dem Toxiresin sind nicht angestellt worden und es ist kaum anzunehmen, dass dieses Spaltungsprodukt des Digitoxin ein Ersatzmittel des Infuses sein wird, wo das Digitoxin selbst für diesen Zweck nicht in Betracht kommt.

Über das Digitoxin kommt man also zu folgendem Resultat:

1) Digitoxin ist ein chemisch reiner Körper und stets konstant;

2) es hat dem Infus gegenüber den Vorzug der sicheren Dosierung;
3) es ruft, per os genommen, in höherem Masse gastrische Störungen hervor als das Infus;
4) es übt cumulative Wirkung aus;
5) es kann in die Praxis eingeführt werden:
   a. der Application nach nicht;
      α. per os: gastrische Störungen;
      β. per cutan: Eiterung;
      γ. per klysma: zu umständlich und aufregend.
   b. dem Kostenpunkt nach allerdings in Kliniken und in der praxis elegans.
6) es übt fast dieselbe therapeutische Wirkung aus wie das Infus, aber die unter 3, 4, 5 a angeführten Nachteile sind so schwer wiegend, dass es die Digitalis nicht ersetzen kann;
7) es löst die specifische Digitaliswirkung aus, wirkt aber so toxisch, dass bei seiner Anwendung die grösste Vorsicht und stetige Beaufsichtigung von Seiten des Arztes geboten ist;
8) sein therapeutischer Wert ist daher nicht bedeutend.

Die Abkömmlinge der Digitalis sind bei dem heutigen Stand der Kenntnisse und Erfahrungen, die man über sie besitzt, nicht dazu geeignet, die Digitalis bei schweren Herzfehlern zu ersetzen, denn

1) Digitonin ist therapeutisch unwirksam und ebenso seine Zersetzungsprodukte;
2) Digitaleïn ist kein chemisch reiner Körper;
3) Digitalin ist pharmakologisch nicht wirksam genug;
4) Digitaliresin oder vielmehr Digitaligenin ist unwirksam;

5) Digitoxin ist annähernd ebenso wirksam wie Digitalis, kann aber der Application nach nicht gut verwertet werden;

6) Toxiresin wirkt überaus giftig und kann für therapeutische Zwecke ebensowenig wie Digitoxin in Betracht kommen.

Aber man weiss nun doch, welche Stoffe denn eigentlich im Infus vorhanden sind und wie die einzelnen im Infus wirken. Zunächst befinden sich in ihm selbstverständlich die beiden in Wasser löslichen Stoffe Digitonin und Digitaleïn. Wenzel[23]) schliesst aus dem Umstande, dass der wirksamste Stoff der Digitalis, das Digitoxin, garnicht in Wasser, sondern nur in Alkohol löslich ist, Digitoxin sei im Infus garnicht vorhanden.

Dies ist ein Irrtum; denn die in Wasser unlöslichen Stoffe der Digitalis sind darin löslich bei Gegenwart von Digitonin. Folglich befinden sich im Infus sowohl Digitoxin als auch Digitalin. Dass die Digitalis ein so vorzügliches Cardiacum und Diureticum ist, lässt sich jetzt folgendermassen erklären: das Digitaleïn oder vielmehr die in ihm vorhandene, noch nicht näher bekannte wirksame Substanz wird überaus leicht und schnell resorbiert und ruft Erweiterung der Nierengefässe hervor. Digitalin und Digitoxin, welche durch Digitonin in Lösung gehalten und so resorbiert werden, bewirken kräftigere Contractionen des Herzens und der übrigen Arterien des Körpers und durch das Zusammenwirken dieser beiden Faktoren werden überaus günstige Vorbedingungen für eine überaus ausgiebige Diurese und für die Entlastung des Herzens geschaffen. So muss man zu der Ansicht kommen, dass bei der Digitalis nicht eine Substanz, sondern eben das Zusammen-

wirken verschiedener Substanzen den Erfolg bedingt und dass daher eine der Substanzen schon von vornherein das Digitalisinfus nicht ersetzen kann.

Es wäre zunächst Aufgabe, zu versuchen, Digitaleïn näher zu analysieren und die wirksame Substanz zu eliminieren. Und sollte es dann ferner nicht möglich sein, ein Infus genau zu analysieren? Wenn dies gelungen ist, so brauchte man nur die reinen Substanzen entsprechend zu vermischen, um die bekannte Digitaliswirkung bei sicherer Dosierung zu erzielen.

Auch die cumulative Wirkung der Digitalis birgt nicht eine so grosse Gefahr für den Patienten in sich, wenn der Arzt seinen Kranken stets genau beobachtet, wie es doch eigentlich auch sein soll. In dem oben angeführten Fall von Digitalisvergiftung hatte der Patient die Tinct. digitalis genommen, ohne vom Arzt beaufsichtigt zu werden, und nachher kam ärztliche Hilfe zu spät.

Wenn man bedenkt, wie segensreich die Digitalis für die Erhaltung des Lebens in vielen Fällen wirkt, so muss man schon die im Verhältnis dazu nicht bedeutenden gastrischen Störungen häufig mit in den Kauf nehmen.

Digitalis als Infus (oder Pulver) wird also bis auf weiteres die Position, die sie sich im Laufe eines Jahrhunderts in der Therapie geschaffen hat, auch künftig völlig behaupten.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Hofrat Prof. Dr. Stintzing für die gütige Überlassung des Materials, sowie für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

# Litteratur.


1) Leonhardus Fuchsius, De historia Stirpium. 1542.
2) Tabernaemontanus, Neues Kräuterbuch. 1668.
3) Laevinus Fischer, Neues Kräuterbuch. 1646.
4) W. Witherings Abhandlung vom roten Fingerhut, aus dem Englischen von cbr. Friedr. Michaelis. 1786.
5) Ackermann, Über die Wirkungen der Digitalis. Sammlg. klin. Vorträge von Volckmann. No. 31.
6) Hager, Fischer u. Harturch. Kommentar zum Arzneibuch des Deutschen Reiches. 1891.
7) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen.
8) Hauber, Ein Fall von Digitalisvergiftung. München. med. Wochenschrift. 1890.
9) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe. 1844.
10) Nicolai-Görz, Untersuchungen über die Nativelleschen Digitalispräparate. 1873.
11) Schmiedeberg, Untersuchungen über die pharmokologisch wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea L. Archiv f. experim. Path. und Pharm. B. III.
12) Schmiedeberg, Beiträge zur Kenntnis der pharmokolog. Gruppe des Digitalins. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. B. XII.
13) Goldenberg, Untersuchungen einiger in ihrer Wirkung noch unbekannter Digitalisspecies. Inaug.-Diss. 1892.
14) Kiliani, Über Digitaleïn. Ber. d. chem. Gesellsch. 1895.
15) Paschkis, Pharmakologische Untersuchungen über Digitalis ambigua. Murr. Schmidt, Jahrbücher, B. 221.
16) Koppe, Untersuchung. über die pharmokolog. Wirksamkeit des Digitoxin, Digitalins und Digitaleïns. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. B. III.

17) Pfaff, Vergleich. Untersuch. über die diuretische Wirkung der Digitalis und des Digitalins an Menschen und Tieren. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. B. XXXIII.
18) Stoitscheff, Die Wirkung des Digitalinum verum verglichen mit derjenigen des Digitalisinfuses. Deutsch. Arch. f. klin. Med. B. 52.
19) Klingenberg, Über die klin. Bedeutung des Digitalinum verum. Arch. f. Path. u. Pharm. B. XXXIII.
20) Kaufmann, Über den Einfluss des Digitoxins auf die Entstehung eiteriger Phlegmonen. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. B. XXV.
21) Masius, De l'emploi thérapeutique de la Digitoxine. 1893.
22) Masius, Des effets thérapeutiques de la Digitoxine. 1894.
23) Wenzel, Über die therapeutische Wirksamkeit des Digitoxins. Centralbl. f. innere Medicin. 1895. No. 19.
24) Perrier, Über die Wirkung des Toxiresins und des Digitalerisins auf den tierischen Organismus. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. B. IV.
25) Nothnagel-Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre. 1891.